

Revisión

Resistencia a la Proteína C activada: Causa más prevalente de Trombofilia familiar

Martín Mascaró, Nieves Forner, María Antonia Durán, Miguel Morey, Juan Bargay, Andrés Novo, Elena González, Juan Besalduch (*)

La trombofilia es una condición caracterizada por defectos o anomalías congénitas o adquiridas de componentes del mecanismo hemostático que van a favorecer la formación, persistencia y extensión del trombo. Cuando el defecto es congénito hablamos de trombofilia familiar (TF).

Al interrogar a pacientes jóvenes con trombofilia, muchas veces presentan historia familiar de trombosis, pero en la mayoría de las ocasiones no llegamos a encontrar la causa.

Se debe investigar estado trombofílico congénito en (1,2):

- 1- Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar en personas de menos de 45 años de edad.
- 2- Trombosis venosa recurrente.
- 3- Trombosis en lugares de localización inusual.
- 4- Trombosis neonatal inexplicada.
- 5- Necrosis cutánea en pacientes que están en tratamiento con anticoagulantes orales.

(*) Servicio Hematología y Hemoterapia. Hospital Son Dureta

6- Trombosis arterial en pacientes menores de 35 años.

7- Familiares de pacientes con trombofilia.

8- Pacientes con historia familiar de trombosis venosa profunda.

La trombofilia familiar (TF) se caracteriza por presentar anomalías o deficiencias de proteínas anticoagulantes naturales (antitrombina-III, proteína C, proteína S,...) que alteran el balance hemostático en favor del estado protrombótico. Su incidencia se estima aproximadamente de 1/7.500 personas, con una mayor incidencia en pacientes menores de 40 años.

Hasta ahora, se habían identificado diversas alteraciones hemostáticas hereditarias que a diferencia de la trombofilia adquirida, afectan a un solo factor de la coagulación o fibrinólisis. Son situaciones caracterizadas por defecto o disfunción de algunas de las proteínas involucradas en estos sistemas:

- a) Déficit de antitrombina-III
- b) Déficit de proteína C
- c) Déficit de proteína S
- d) Disfibrinogenemias
- e) Displasminogenemias

Con la identificación de estos déficits solamente llegamos a diagnosticar un 6-10% de los pacientes con TF (3) y si restringimos el estudio a la población de riesgo esta cifra aumenta hasta el 15% (4).

Sin duda, más pruebas son necesarias para poder diagnosticar a un mayor número de pacientes.

La prevalencia de trombosis en la TF es del 54%. La mitad de estos sufren más de un episodio de trombosis. Ambos sexos son afectados por igual (5).

VIA DE LA PROTEINA C

La proteína C (PC) es el zimógeno precursor de una serín proteasa (PCA); se

trata de una proteína vitamino-K dependiente y que posee dos acciones:

1) FUNCIÓN ANTICOAGULANTE

2) FUNCIÓN FIBRINOLÍTICA : Por inhibición del PAI-1 (Inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1)

La regulación se efectúa gracias al PAI-3 (Inhibidor del activador tisular del plasminógeno-3).

La acción más importante de la PC es su función anticoagulante.

LA trombina forma un complejo equimolecular con la trombomodulina fijada a la superficie endotelial, en presencia de calcio, la proteína C (PC) se activa (PCA), la PCA se fija a su cofactor, la proteína S, pero únicamente se une a la PS que circula libre en el plasma y no lo hace con la que va unida covalentemente a proteínas (PS- C4b binding protein). El complejo PCA-PS inactiva a los cofactores activados Va y VIIIa por proteólisis limitada en presencia de calcio y fosfolípidos, ejerciendo de esta manera su acción anticoagulante.

En la figura 1 observamos el mecanismo de acción de la PC.

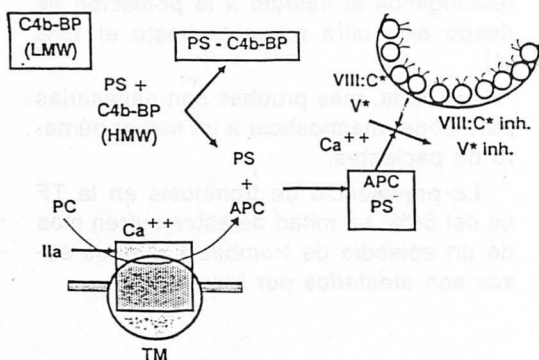


Figura 1

Vía de la Proteína C

En 1993, Dahlbäck describió el déficit de un factor anticoagulante no reconocido previamente, independiente de la proteína S, que está presente en el plasma de personas normales, pero que estaba ausente o era inactivo en 3 familias trombofílicas y que además funcionaba como un cofactor de la proteína C activada (PCA) (6).

En esta enfermedad, la actividad anticoagulante de la PCA es insuficiente y la existencia de un nuevo cofactor de PCA fue precedido por Dahlbäck y posteriormente confirmado asociado con una forma inactiva de Factor V. Es sorprendente observar el comportamiento bivalente del factor V, con una acción principalmente procoagulante, pero también presentando una función anticoagulante. Por tanto, Dahlbäck describió una resistencia a la acción anticoagulante de la PCA (Resistencia a la proteína C activada -RPCA-).

En el año siguiente, Bertina con su grupo de colaboradores de Leiden, describen la presencia de una mutación en el gen del factor V (el nucleótido de la posición 1691 sufre la sustitución de una Guanina por adenina, con la subsiguiente sustitución en la posición 506 de la arginina por glicina, lo que determina la síntesis de una molécula de factor V anómala, que es incapaz de ser degradada por la PCA, a este gen se le conoce comúnmente como Factor V Leiden o Factor V Q506). Este es el defecto molecular del factor V por el cual se reduce la actividad anticoagulante de la PCA (9).

Fueron excluidas otras causas: déficit de proteína S, presencia de anticuerpos inhibidores contra la PC, presencia de inhibidores de proteasas de acción rápida contra la PCA y defectos moleculares en los genes de los factores VIII y F. Von Willebrand.

Estudios de purificación del plasma mediante cromatografía de afinidad con anticuerpos monoclonales contra el factor V, demostraron que la fracción donde se localiza el factor V corrige esta resistencia

(7). De esta manera, se considera que esta resistencia se debe a una alteración funcional del factor V (la actividad procoagulante del factor V es normal).

Sin duda, se trata del déficit del mismo cofactor en todas las personas con RPCA, ya que al mezclar plasma de 2 personas con RPCA, el subsiguiente valor de la ratio PCA es siempre inferior al previo y nunca superior (8).

La adición de PS humano purificado a plasma de personas RPCA no corrige el defecto y los pacientes con RPCA humana, también lo son a la mezcla de PCA y PS de origen bovino (8).

Koster observó que 9 de cada 10 pacientes tenían por lo menos un familiar con RPCA. Mientras, 9 de cada 10 controles no presentaban RPCA (10). De igual manera, Svensson observó que el 45% de los familiares de primer grado presentaban RPCA, deduciéndose de esta manera que la herencia sigue un patrón autosómico dominante (8).

Técnica de determinación de la RPCA

Es una técnica sencilla. Consiste en la adición de PCA al plasma, lo cual provoca una prolongación del tiempo de cefalina (TTPA), que se compara con el TTPA basal del mismo individuo. En los pacientes con RPCA, la adición de PCA no prolonga o lo

hace de forma insuficiente los tiempos de coagulación (6).

Al utilizar diferentes instrumentos de coagulación se observó una gran diferencia en los resultados entre los diversos centros. En un intento de estandarizar los diferentes valores, se observó que la variación de la ratio-PCA era limitada. De esta manera, la ratio PCA es un método seguro, fácilmente reproducible y simplifica comparaciones entre instrumentos. De todas maneras, es aconsejable que cada laboratorio determine su propia ratio PCA (11).

Ratio PCA= $TTPA-PCA / TTPA \text{ basal}$

TTPA-PCA: Tiempo de cefalina resultante después de la adición de PCA al medio.

No se sabe la concentración adecuada de PCA para todos los instrumentos de coagulación, en presencia de PCA, aumenta mucho la imprecisión y no sorprende la presencia de largos tiempos de coagulación. Debido a la sensibilidad inherente del test de la RPCA, se recomienda muestras de control con respuesta normal y baja respuesta a la PCA para la validación de los análisis. En la mayoría de los laboratorios, los individuos normales presentan una ratio > 2 (11).

Se han observado valores diferentes de la ratio según sexo y edad (10). (ver fig. 2)

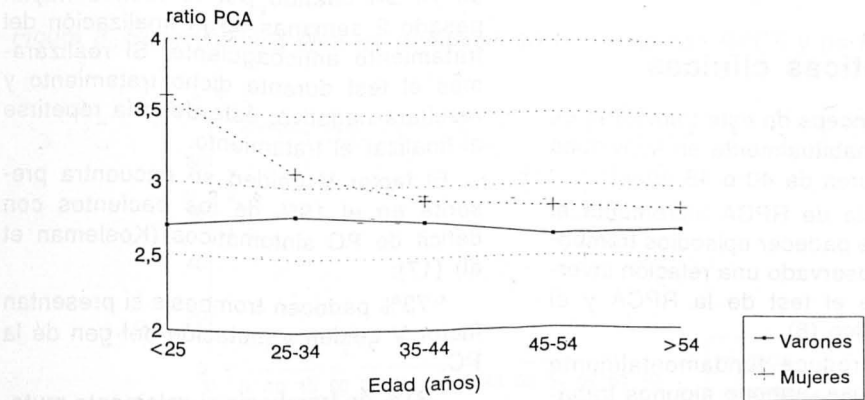


Figura 2

También se ha visto que los individuos con RPCA suelen presentar TTPA más cortos que los controles (28,7 +/- 3,3 s) vs (32,6 +/- 4,1 s) (11).

Ha sido descrito por diversos trabajos que la determinación de proteína S (PS) funcional por métodos coagulométricos puede interferir con el test de la RPCA, por lo cual, son preferibles tests con diluciones altas en técnicas con plasma o mejor, técnicas de extracción del plasma (12).

Incidencia

Ha sido diferente según los diversos estudios, oscilando entre un 20 y un 50% de RPCA en los pacientes con TF:

Svensson (45%) (8)

Koster (21%) (10)

Rosen (40%) (11)

Griffin (52%) (13)

Estas diferencias obedecen principalmente a los diferentes criterios de selección entre los diversos grupos de trabajo.

La prevalencia en la población sana oscila entre el 2 y 5% (8), se trata de personas homocigotas o dobles heterocigotas para el factor V Leiden. esta prevalencia en sujetos sanos, sugiere que es improbable que este defecto sea suficiente para producir trombosis.

Características clínicas

El signo princeps de este trastorno es la trombosis, habitualmente en individuos jóvenes (menores de 40 o 45 años).

La presencia de RPCA incrementa el riesgo por 7 de padecer episodios trombóticos. Se ha observado una relación inversa clara entre el test de la RPCA y el riesgo trombótico (8).

La Rpa produce fundamentalmente trombosis venosa, aunque algunos trabajos parecen sugerir que también incremen-

ta el riesgo de trombosis arterial (Infarto agudo de miocardio, ...) (8).

La RPCA tiene en general un menor riesgo de trombosis que el déficit de antitrombina-III o el déficit de PS (8).

El estudio que ha reunido mayor número de pacientes de los realizados hasta ahora ha sido el de Svensson, que reunió a 104 pacientes con trombofilia familiar y 130 controles, evaluó a 211 miembros de 34 familias con RPCA. La supervivencia libre de trombosis fue menor en los individuos con RPCA que en los no RPCA ($p < 0.0001$). El 60% de los pacientes RPCA que presentaron trombosis tuvieron un factor de riesgo previo (encamamiento, anticonceptivos orales, ...).

En la figura 3 observamos que la supervivencia libre de trombosis en los pacientes con RPCA es menor que en los controles no RPCA de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

En la figura 4 podemos observar que una vez retirados los casos propositus (34), esta diferencia continúa siendo significativa ($p < 0.002$).

La respuesta a la PCA fue mayor a menores concentraciones de proteínas vitamino-K dependientes, obteniéndose ratios uniformemente más altas en pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral (ratios > 4 en controles) (15). Siempre que sea posible, es preferible realizar el test de RPCA cuando por lo menos hayan pasado 2 semanas de la finalización del tratamiento anticoagulante. Si realizáramos el test durante dicho tratamiento y resultara negativo, éste debería repetirse al finalizar el tratamiento.

El factor V Leiden se encuentra presente en el 19% de los pacientes con déficit de PC sintomáticos (Koeleman et al) (17):

* 73% padecen trombosis si presentan factor V Leiden y mutación del gen de la PC.

* 31% de trombosis si solamente mutación gen PC

* 13% de trombosis si solamente presentan Factor V Leiden

Este estudio sugiere que el gen de la PC y el del Factor V Leiden se encuentran en desequilibrio de unión.

Tratamiento

El tratamiento será el mismo que en el resto de las TF, esto es:

* Pacientes con dos o más episodios de trombosis recibirán tratamiento anticoagulante oral indefinidamente.

* Pacientes asintomáticos no recibirán ningún tratamiento específico. Solamente profilaxis en situaciones de riesgo de trombosis (cirugía, politraumatismos, encamamiento,...)

* Pacientes con un episodio trombótico no recibirán anticoagulación oral indefinidamente. Deberá valorarse cada caso de

forma individualizada. También se realizará profilaxis en situaciones de riesgo.

En España se han empezado a publicar recientemente los primeros resultados, en los cuales la prevalencia de RPCA en la población española coincide plenamente con las series extranjeras (2-5%) (16-17).

En conclusión, la RPCA es la causa mas prevalente de trombofilia familiar (diez veces mas frecuente), se hereda de forma autosómica dominante, conlleva un alto riesgo de padecer trombosis venosa, y probablemente también arterial. Las pruebas de screening basadas en la ratio PCA dan resultados consistentes y reproducibles en diferentes laboratorios.

Por tanto, la Resistencia a la Proteína C Activada debe entrar a formar parte del protocolo de estudio de trombofilias familiares.

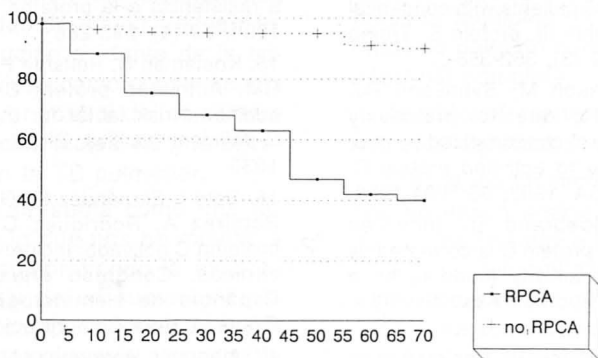


Figura 3. Supervivencia libre de trombosis en personas con RPCA y no RPCA $p<0.001$

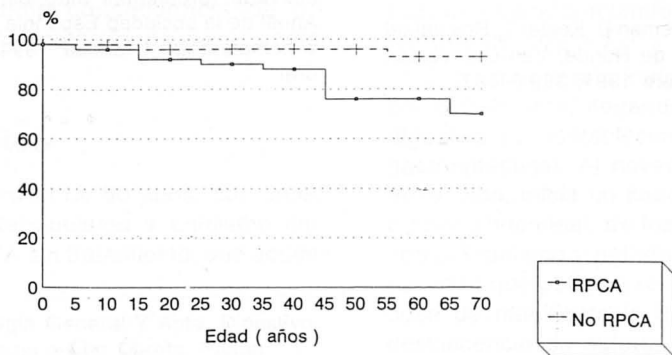


Figura 4. Supervivencia libre de trombosis una vez retirados los casos propositus de RPCA $p<0.002$

Bibliografía

1. The British committee for standards in Haematology : Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J. Clin Pathol* 1990; 43: 703-709
2. Reunión del Grupo de Estudio de Hemostasia y trombosis de la Sociedad Española de hematología. Sitges, 25-26 marzo, 1994
3. Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlbäck B. Thromboembolic disease, critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb haemostas* 1992; 68: 7-13
4. Bauer KA. Pathobiology of the hypercoagulable state: clinical features, laboratory evaluation and management. En : Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, eds. *Hematology: basic principles and clinical practice*. New York: Churchill Livingstone 1991: 1415-1430
5. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, Barbui T, Finazzi G, Bizzi B, Manucci PM. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: Retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein S. *Tromb and Haemost* 1994; 72 (3): 352-358
6. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90:1004-1008
7. Dahlbäck B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 1396-1400
8. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N. England J Med* 1994; 330: 517-522
9. Bertina RM, Koeleman B, Koster T, Rosendaal F, Dirven R, Hans de Ronde, Van Der Velden P, Reitsma P. *Nature* 1994; 369:64067
10. Koster T, Rosendaal F, Hans de Ronde, Briët E, Vandenbroucke J, Bertina R. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C : Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-1506
11. Rosén S, Johansson K, Lindberg K, Dahlbäck B. Multicenter evaluation of a kit for Activated pretein C Resistance on Various Coagulation Instruments Using Plasmas from Healthy Individuals. *Thromb and Hemost* 1994; 72(2): 255-260
12. Faioni EM, Franchi F, Asti D, Sacchi E, Bernardi F, Mannucci PM. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: Interference in a protein S functional assay. *Tromb and Hemost* 1993; 70(6): 1067-1071
13. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernández JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82: 1989-1993
14. Cuevas V, Tortosa J, Rodríguez C, Alonso JM, García Frade L. trombofilia familiar debida a resistencia a la proteína C activada. *Sangre* 1994; 39 (4): 283-286
15. Koeleman B, Reitsma P, allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994; 84 (4): 1031-1035
16. Soto I, Fernández M, García JM, Corte JR, Ramírez A, Rodríguez C. Resistencia a la proteína C activada: Incidencia y características clínicas. Congreso anual de la sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Granada 1994 Comunicación oral.
17. Alberca I, Rodríguez MJ, Gómez E, Galende J, Pabón B, Sánchez C, Vallejo CJ, Almeida J, San Miguel JF. Resistencia a la proteína C activada: problemas diagnósticos. Congreso Anual de la sociedad Española de Hematología y hemoterapia. Granada 1994. Comunicación oral.